

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Psicose e Consumo de Canábis: Causa, Consequência ou Coincidência?

Joana Isabel Boiões Barrona

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Psicose e Consumo de Canábis: Causa, Consequência ou Coincidência?

Joana Isabel Boiões Barrona

Orientado por:

Professor Doutor Samuel Pombo

Junho 2017

Resumo

Canábis é o termo genérico usado para definir a substância psicoactiva presente nas preparações obtidas a partir da planta *Cannabis sativa*. O Δ -9-tetrahidrocanabinol (THC) é o principal canabinóide presente nas preparações de canábis, representando a principal substância psicoactiva.

A canábis continua a ser a droga ilícita mais produzida e mais consumida em todo o mundo, estando a sua composição química em constante mudança, atingindo níveis máximos de concentração de THC actualmente.

Os efeitos a curto-prazo mais comuns, decorrentes de uma intoxicação, são as perturbações ao nível da consciência, cognição, percepção, emoções e comportamento.

O consumo de longo-prazo de canábis parece estar associado a uma variedade de condições, que incluem a dependência, disfunção cognitiva, perturbações psiquiátricas, doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crónica e cancro de pulmão. Evidências actuais apontam para um contributo do uso de canábis no desenvolvimento de psicose, existindo uma relação consistente entre o consumo durante a adolescência e o risco de desenvolvimento de sintomas psicóticos ou perturbações do espectro da esquizofrenia.

Tendo em consideração o peso dos consumos de substâncias canabinóides na saúde e na economia mundiais e a morbilidade das doenças psicóticas quer na saúde individual, quer na organização familiar e na sociedade em geral, mostra-se imperativo perceber se este factor prevenível tem importância significativa na história natural desta patologia psiquiátrica. Assim, este trabalho de revisão teve como objectivo a análise da informação científica mais actual acerca de relação existente entre o consumo de canábis e o desenvolvimento de perturbação psicótica, tendo-se concluído que, apesar de não constituir um factor suficiente, ou até mesmo necessário, para o desenvolvimento de psicose, a canábis representa um importante componente neste processo, interagindo com outros componentes, como o genótipo e o ambiente familiar e social.

Palavras-chave: *Canábis, canabinóide, Δ -9-tetrahidrocanabinol, psicose, esquizofrenia.*

O Trabalho final reflecte a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Cannabis is a generic term used to denote the psychoactive substance found in preparations of the Cannabis plant, *Cannabis sativa*. Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) is the principal cannabinoid in cannabis preparations and the primary psychoactive compound.

Cannabis continues to be the most widely produced and used drug around the world, with its chemical composition constantly changing, reaching maximum THC concentration currently.

The most common short-term health effects of cannabis, resulting of intoxication, are disturbances in the level of consciousness, cognition, perception, emotion or behaviour.

The long-term use of Cannabis seems to be associated to a range of conditions, including dependence, cognitive impairment, mental disorders, cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. The available evidence points to a modest contributory causal role for cannabis in psychoses, with a consistent relationship between cannabis use in adolescence and the risk of developing psychotic symptoms or schizophrenia.

Considering the weight of cannabinoid consumption in the world health and economy and the morbidity of psychotic diseases in individual health, family organization and society in general, it is imperative to understand whether this preventable factor is of significant importance in the natural history of this psychiatric disorder. Thus, this review work evaluated the current evidence on the role of cannabis consumption in psychoses development. It has been concluded that, although it is not a sufficient or even a necessary factor for the development of psychosis, cannabis represents an important component in this process, interacting with other components such as the genotype and the family and social environment.

Key words: *Cannabis, cannabinoids, Δ -9-tetrahydrocannabinol, psychoses, schizophrenia.*

The final work reflects the opinion of the author and not of FML.

Índice

Lista de abreviaturas	9
Introdução	
1. Consumo de substâncias	11
2. Canábis	11
2.1 Contexto histórico	12
2.2 Epidemiologia	13
2.3 Farmacologia	15
2.4 Efeitos	17
3. Psicose	20
3.1 Perturbações do espectro da Esquizofrenia	20
3.1.1 Esquizofrenia	21
3.2 Perturbação psicótica induzida por substâncias	21
4. Psicose e Consumo de Canábis	22
4.1 Intoxicação por Canábis	23
4.2 Perturbação psicótica induzida por Canábis	23
4.3 Perturbação psicótica persistente no contexto de consumo de Canábis	24
Objectivo	25
Metodologia	26
Discussão	
1. Associação entre Psicose e Canábis	27
1.1 A Psicose como causa do consumo de Canábis	28
1.2 A Psicose como consequência do consumo de Canábis	28
1.3 A exposição à Canábis como componente no desenvolvimento de Psicose	30
1.4 A Psicose como coincidência do consumo	32
Conclusão	34
Agradecimentos	36
Referências	37
Anexos	43

Lista de Abreviaturas

CB₁ – Receptor de canabinóides do tipo 1
CB₂ – Receptor de canabinóides do tipo 2
COMT – Do inglês *catechol-o-methyltransferase* (catecol-o-metiltransferase)
GIRK – Do inglês *G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel* (Canal de Potássio internamente rectificado acoplado a proteína G)
GPCR – Do inglês *G protein coupled receptor* (Receptor acoplado à proteína G)
OMS – Organização Mundial de Saúde
SNC – Sistema Nervoso Central
SNP – Do inglês *single nucleotide polymorphism* (polimorfismo de único nucleótido)
THC - Δ^9 -tetraidrocannabinol

Introdução

1. Consumo de substâncias

O uso e abuso de substâncias continua a ser um problema, não só de saúde pública, mas também socioeconómico, por todo o mundo, com novas substâncias a serem produzidas todos os anos (em Janeiro de 2016, 244 substâncias encontravam-se sob controlo internacional, segundo dados do Departamento de Drogas e Crime das Nações Unidas).^[1]

Estima-se que 1 em cada 20 indivíduos, entre os 15 e os 64 anos terão consumido, pelo menos um tipo de droga, em 2014 e, apesar desta taxa se ter mantido estável nos últimos quatro anos, acompanhando o crescimento populacional a nível mundial, a verdade é que as consequências para a saúde e, consequentemente, a nível social, têm-se mostrado devastadoras, com mais de 29 milhões dos consumidores a sofrer de perturbações associadas ao consumo de drogas, com cerca de 207 400 mortes relacionadas com o consumo de drogas registadas no ano de 2014. Destas, entre um terço a metade terão resultado de sobredosagens, a maioria tendo ocorrido no contexto de consumo de opióides.^[1] As causas de morbilidade incluem a dependência, as doenças infecciosas relacionadas com o consumo de drogas, nomeadamente as de manipulação intravenosa, a violência e os acidentes. Sabe-se, ainda, que estas consequências podem ser influenciadas quer pela via de administração, quer pela vulnerabilidade individual e contexto social de cada indivíduo.^[2]

De uma forma geral, os indivíduos do sexo masculino têm uma maior tendência para o consumo de canábis, cocaína ou anfetaminas, enquanto os indivíduos do sexo feminino têm maior tendência para o uso de opióides com fim não-terapêutico e tranquilizantes. Estes factos podem ser justificados pelas oportunidades de consumo em meio social e não tanto por uma maior susceptibilidade de cada género para tal.^[1]

2. Canábis

Cannabis Sativa, uma planta herbácea, da família das Canabináceas, que cresce livremente em regiões tropicais^[3], tem sido largamente utilizada pelo Homem

ao longo de milhares de anos, quer pelas suas propriedades medicinais, quer como fonte de fibra, amplamente utilizada para tecelagem sendo, inclusive, considerada sagrada em algumas religiões na América Central e na Ásia. Desta planta obtêm-se três formas distintas contendo a substância psicoactiva^[4]:

a) *Erva* ou *Marijuana*, uma mistura das folhas e grãos da planta secos, habitualmente fumada, sendo o produto que apresenta a menor quantidade de substância psicoactiva;

b) *Haxixe*, resina extraída da planta, posteriormente seca, podendo ser fumada ou ingerida, com concentração de substância psicoactiva superior à *Marijuana*;

c) *Óleo*, resina extraída, na forma de líquido viscoso, sendo a forma que apresenta maior teor de substância psicoactiva.

Os seus padrões de consumo vão desde o ocasional ou regular, ainda que limitado no tempo, ao abuso e dependência^[2], o que, contudo, é pouco frequente com esta substância.^[5]

2.1 Contexto histórico

A canábis é a substância ilegal mais popular em todo o mundo^[2], tendo já uma longa história, com registos desde os últimos milhares de anos.^[4]

A sua mais antiga referência remota há cerca de 5000 anos atrás, a um herbário publicado durante o reinado do Imperador chinês, Shen-Nung, o qual terá relatado os seus benefícios contra a malária, a patologia reumatológica ou a insónia, pelas suas propriedades analgésicas, sedativas e antidepressivas.^[4,6] Ao longo da história, as diversas propriedades desta planta conferiram-lhe um importante papel, tendo sido atribuída aos portugueses a sua introdução no Brasil, sendo usada como fonte de fibra, embora os seus efeitos psicoactivos já fossem conhecidos à data pelos escravos originários do continente Africano.^[7] Um dos mais consideráveis marcos na história da canábis foi o isolamento da sua substância psicoactiva, o Δ^9 -tetraidrocanabinol, vulgarmente conhecido por THC, pela primeira vez em 1964 por Raphael Mechoulam, Yechiel Gaoni e Habib Edery. Posteriormente, em 1967, foi provado por Harris Isbell e pela sua equipa que este era, efectivamente, o agente responsável pelos efeitos psicoactivos da planta. Depois de, em 1980, terem sido identificados receptores de canabinóides específicos, do tipo 1 (CB1) e do tipo 2 (CB2), um grande número de agonistas destes mesmos receptores foi sintetizado para

fins terapêuticos, existindo hoje em dia mais de 200 substâncias psicoactivas derivadas dos canabinóides no mercado.^[4,6]

2.2 Epidemiologia

A canábis mantém-se a droga ilícita globalmente mais produzida, mais traficada e mais consumida a nível mundial, com a prevalência do seu consumo a ser cinco vezes superior à do consumo de outras substâncias, sendo também a mais susceptível de ser experimentada em qualquer uma das faixas etárias.^[2]

Estima-se que esta planta seja cultivada, actualmente, em cerca de 129 países, sendo a mais traficada a nível global, com o mercado *online* (“*the dark net*”) a ganhar importância. Cerca de 183 milhões de pessoas terão consumido canábis em 2014, mantendo-se as taxas de consumo globalmente estáveis nos últimos 3 anos. Contudo o seu uso tem vindo a aumentar em determinadas regiões como a América do Norte e a Europa Ocidental e Central.^[1]

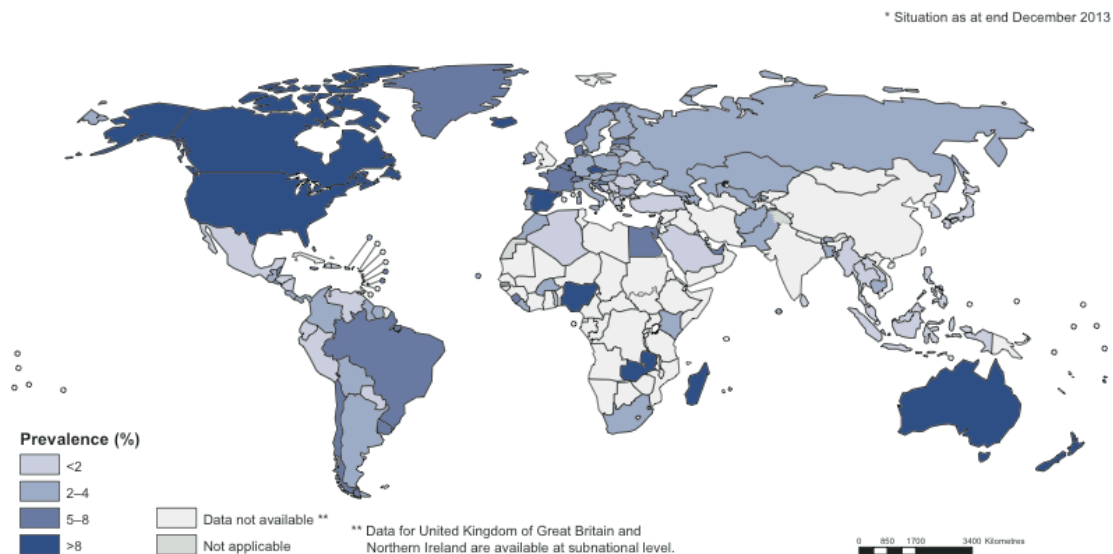


Figura 1. Prevalência anual do consumo de Cannabis para uma população entre 15-64 anos de idade (dados referentes a 2013), in *World drug report 2015, United Nations Office on Drugs and Crime*

Na União Europeia, estima-se que mais de 83 milhões de indivíduos na faixa etária dos 15 aos 64 anos já terão consumido canábis, em algum momento das suas vidas, sendo a prevalência superior no sexo masculino e nos jovens.^[2] Dados da União Europeia mostram que, no ano de 2015, 22 milhões de indivíduos entre os 15 e

os 64 anos de idade terão consumido canábис neste território, com maior prevalência em indivíduos do sexo masculino, com cerca de 1 % dos adultos europeus a consumirem canábис diariamente ou quase diariamente.^[2]

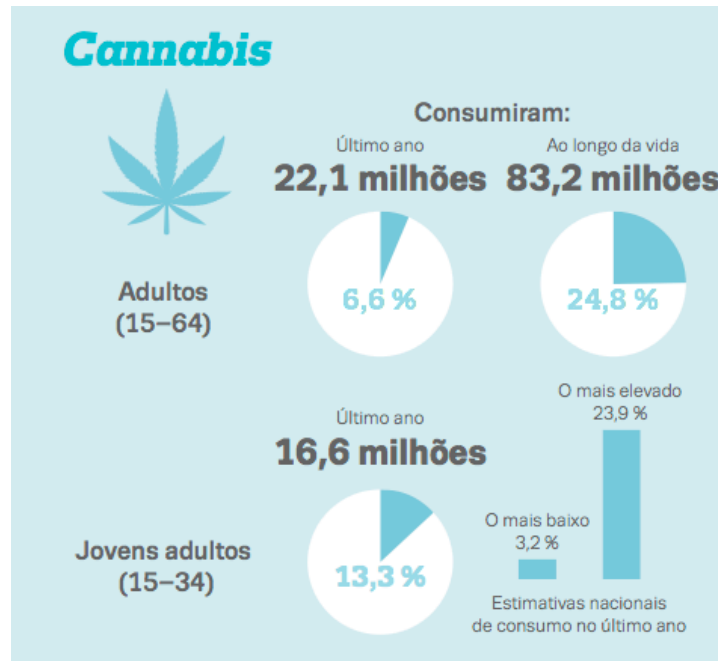


Figura 2. Estimativas do consumo de canábис na União Europeia in *Relatório Europeu sobre Drogas 2016: Tendências e evoluções*, Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência

De facto, também em Portugal se tem observado essa tendência, com a canábис a ganhar importância no nosso país, o que é evidenciado pela crescente procura de ajuda nos centros de tratamento especializados no contexto de consumo desta substância que, ao contrário do que se verificou no passado, superaram aqueles relacionados com a heroína, substância com grande peso em termos de consumos no nosso país.^[2] Isto deve-se, em grande parte, às características actuais da própria substância, a qual se tornou mais potente relativamente às formas mais tradicionais, o que pode ser associado quer à introdução de técnicas de produção intensiva na Europa, quer à introdução de plantas com elevada concentração de THC em Marrocos^[2], não estando ainda totalmente comprovado de que forma isto se pode relacionar com um maior dano para os consumidores.^[5]

O continente americano continua na frente da produção e dos consumos desta planta, com cerca de três quartos das apreensões efectuadas a nível global durante o

ano de 2014 registadas nesta região do globo, em maior escala na América do Norte. Por seu lado, os maiores mercados de produção e tráfico da resina extraída da canábida, vulgarmente conhecida por *haxixe*, são o Norte de África, o Próximo e Médio Orientes e a Europa, com a maioria da produção realizada em Marrocos e Afeganistão e o tráfico principalmente registado na Europa Ocidental e Central.^[1]

2.3 Farmacologia

O extracto da canábida é constituído por numerosos compostos, denominados canabinóides, sendo os mais frequentes o Δ^9 -tetraidrocannabinol, vulgo THC, mais activo e presente em maior quantidade, podendo a sua percentagem variar consoante a fórmula, o *canabidiol*, precursor do THC e o *canabinol*, formado espontaneamente a partir do THC.^[3]

É a sua substância activamente psicogénica, o THC, que lhe atribui a sua particularidade recreativa, principalmente pelos seus efeitos no humor.^[3,4,6] O THC actua principalmente sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), tendo uma acção agonista sobre os receptores canabinóides^[8], produzindo uma mistura de efeitos psicomiméticos e depressores, para além de vários efeitos autonómicos periféricos, mediados centralmente.^[3]

Os receptores canabinóides fazem parte de um complexo sistema endocannabinóide, o qual desempenha um papel vital nos processos de maturação das conexões neuronais, nomeadamente, mielinização, apoptose neuronal e neurogénese.^[9]

Foram identificados e estudados em pormenor dois receptores canabinóides endógenos específicos no cérebro e à periferia, receptores canabinóides do tipo 1 (CB1) e do tipo 2 (CB2), respectivamente.^[3,8] Mais tarde, foi identificado o neurotransmissor endógeno que actua nestes receptores, a anandamida^[10], sendo que desta interacção resulta a regulação de diversos sistemas de neurotransmissores, nomeadamente, dopaminérgico, serotoninérgico, colinérgico, glutamatérgico e gabaérgico.^[11]

Os receptores CB1 actuam acoplados à proteína G (GPCRs), inibindo a actividade da adenil ciclase, o que resulta em hiperpolarização pré-sináptica através da activação de canais de Potássio e da inibição de canais de Cálcio. Este processo

culmina na hiperpolarização neuronal e redução da libertação de neurotransmissores.^[3,6] Para além disso, têm, também, um papel na expressão genética, quer directamente, através da activação de proteínas cinases activadas por mitogénio, quer indirectamente, pela redução da actividade da proteína cinase A como resultado da redução da actividade da adenil ciclase.^[3,6]

Os receptores CB1 estão entre os mais abundantes GPCRs a nível cerebral, estando distribuídos de forma heterogénea e concentrados em diversas regiões do cérebro^[3]:

- Hipocampo: de onde advêm os efeitos dos canabinóides na memória
- Cerebelo: associado a perda da coordenação motora
- Hipotálamo: importante controlo do apetite e temperatura corporal
- *Substancia nigra* e vias dopaminérgicas mesolímbicas: implicação nos mecanismos de recompensa
- Áreas de associação do córtex cerebral

Para além disso, são também expressos em tecidos periféricos^[3]:

- Células endoteliais
- Adipócitos: os canabinóides promovem a lipogénese através da activação dos receptores CB1, o que pode estar relacionado com o seu efeito sobre o peso corporal
- Nervos periféricos

A relativa escassez de receptores CB1 na medula espinhal pode explicar a baixa toxicidade respiratória e cardiovascular com o uso de canabinóides.^[3]

Os receptores CB2 têm, aproximadamente, 45% de homologia com os receptores CB1, estando localizados na sua maioria no sistema imunitário (Baço, Amígdalas, Timo, Linfócitos, Monócitos, Mastócitos e Microglia), o que pode explicar o efeito inibitório dos canabinóides na função imune.^[3] Desta forma, estes receptores medeiam a imunossupressão, induzindo a apoptose, inibindo a proliferação e suprimindo a produção de citocinas e quimocinas.^[6] Diferem dos CB1 na sua resposta aos ligandos, na medida em que, apesar de se ligarem à adenil ciclase, através da

proteína G, aos canais GIRKs e à proteína cinase activada por mitogénio tal como os CB1, não se ligam aos canais de cálcio (os quais não são expressos em células imunitárias).^[3] Para além disso, estes receptores têm sido alvo de diversos estudos no sentido de reduzir a inflamação e a dor, sem os efeitos psicoactivos associados aos receptores CB1.^[6]

O facto do sistema Endocanabinóide estar presente desde o início do desenvolvimento, sofrendo um aumento significativo durante a adolescência, apoia a hipótese de que a exposição à canábis durante períodos-chave do crescimento poderá ter impacto sobre a maturação deste sistema.^[12]

2.4 Efeitos

Apesar das consequências a nível da saúde se mostrarem inferiores em comparação com o consumo de outras substâncias, a elevada prevalência de consumos de canábis tem implicações com grande peso na saúde pública.^[1]

Desde a sua identificação até aos dias de hoje, a concentração de THC na canábis tem vindo a sofrer um aumento significativo, estimando-se que tenha passado de concentrações de 4% para 16 a 20% actualmente, o que poderá estar associado a maior dano para o consumidor.^[2,5,13] Recentemente, tem sido prestada especial atenção ao *canabidiol*, o qual apresenta propriedades antipsicóticas e ansiolíticas, pelo que se pensa que poderá ter um papel neuroprotector, podendo moderar alguns dos efeitos psicoactivos do THC. Estas constatações vêm sugerir que as propriedades psicoactivas da canábis podem depender desta interacção entre os níveis de THC e *canabidiol*. Na verdade, preparações de canábis com alto teor de THC e, aparentemente, livres de *canabidiol* mostraram aumentar o risco de psicose.^[9]

As taxas de absorção oral do THC são mais elevadas (90-95%) e ocorrem de forma mais lenta (30-45 minutos) relativamente à absorção pulmonar, cujas taxas de absorção rondam os 50% e o efeito tem início cerca de 5-10 minutos após o consumo. Devido à sua lipossolubilidade, os canabinóides acumulam-se principalmente nos órgãos com maior teor em gordura, nomeadamente o cérebro, os testículos e o tecido adiposo. Devido à libertação lenta de canabinóides a partir do tecido adiposo, é comum alguns consumidores apresentarem sinais e sintomas de intoxicação até 12-24 horas após o consumo.^[10]

Os seus efeitos no organismo humano podem ser divididos, em termos temporais, em agudos e crónicos. Os efeitos agudos do THC a nível central nos humanos podem ser divididos em subjectivos, os quais resultam de relatos de indivíduos, apresentando um largo espectro de variação de consumidor para consumidor, e aqueles objectivados e descritos para a maioria dos indivíduos. Assim, entre os efeitos subjectivos incluem-se: sensações de relaxamento e bem-estar, sensação de consciência sensorial apurada, sensação de que o tempo passa de forma marcadamente mais lenta e delírio paranóide. Relativamente aos efeitos objectivos os mais comuns são: alterações da memória a curto-prazo, alterações ao nível da coordenação motora, catalepsia, hipotermia, analgesia, efeito anti-emético e aumento do apetite.^[3]

A nível periférico, os principais efeitos são: taquicardia, vasodilatação, principalmente a nível das escleróticas e conjuntivas, diminuição da pressão intra-ocular e broncodilatação.^[3]

O uso crónico da canábis está associado a um espectro variável de sintomatologia que inclui: défices de memória e aprendizagem, diminuição progressiva da motivação, agravamento de doença psiquiátrica preexistente^[14], náusea e fadiga crónicas, letargia, infecções pulmonares frequentes, descoordenação motora, irritabilidade e diminuição da libido e satisfação sexual.^[15] Estudos em animais comprovaram que o efeito crónico do THC resulta num desequilíbrio no sistema endocanabinóide e, por conseguinte, nos restantes sistemas neurotransmissores, o que explica os efeitos crónicos desta substância no organismo, nomeadamente, alterações cognitivas e psicomotoras. Sabe-se, ainda, que estas consequências são tanto maiores quanto mais precoce e mais prolongado é o consumo.^[11]

Em consumidores crónicos, para além de se objectivar um défice no desempenho a vários níveis, foi provada a neurotoxicidade associada a esta substância.^[16] Sabe-se que a canábis pode induzir sintomas psicóticos transitórios em indivíduos saudáveis, ou seja, sem doença psiquiátrica subjacente, existindo mesmo dados epidemiológicos que associam a um consumo mais pesado um maior risco de surto psicótico.^[17,18,19]

Num estudo recente levado a cabo pela Organização Mundial de Saúde (OMS)^[20], que teve como objectivo analisar os efeitos da canábis para fins recreativos na saúde e

na sociedade, foi possível chegar a algumas conclusões relativamente aos efeitos associados a consumos crónicos, apesar das dificuldades inerentes ao facto destes indivíduos serem policonsumidores (desde álcool e tabaco a outras drogas ilícitas), o que impede uma correlação precisa.^[2,21] Indivíduos com consumos regulares e de longo prazo apresentam o dobro do risco de desenvolver sintomas psicóticos-like e doença psicótica, assim como um risco superior de desenvolverem síndrome de dependência e problemas respiratórios, como infecções pulmonares e bronquite, no caso dos indivíduos que optam pela forma fumada desta substância.^[2,22] Verificou-se ainda que o consumo regular de canábis com início precoce (no período da adolescência) está associado a maior risco de diagnóstico futuro de doença psicótica e pode interferir com o desenvolvimento neuronal, com alterações a nível cognitivo e intelectual, caso os consumos se mantenham pela vida adulta.^[2,17,23] O seu uso durante períodos-chave do desenvolvimento altera a regulação da função dopaminérgica, tornando os indivíduos mais susceptíveis a factores de stress que poderão despoletar um surto transitório ou uma doença psicótica persistente.^[2,17]

De facto, sabe-se que o THC se associa a sintomas positivos, os quais se sobrepõem àqueles observados na esquizofrenia, nomeadamente, delírio paranóide, desconfiança, desorganização conceptual, fragmentação do pensamento, alterações da percepção e ainda despersonalização e desrealização.^[24] Adicionalmente, tem sido descrito um quadro de sintomas negativos resultante da acumulação da substância no organismo, associada ao uso crónico e de doses elevadas, o que culmina num estado de negligência e desinvestimento no próprio e nas suas actividades habituais, que pode ser reversível com a abstinência a longo prazo.^[12]

Vários estudos têm sido realizados no âmbito da investigação do peso dos consumos nas alterações cognitivas e na sua duração.^[15] Num estudo de K.I. Bolla e equipa, que pretendia analisar as diferenças na duração de alterações a nível das funções cognitivas com base em diferentes graus de consumo, concluiu-se que estas alterações, como memória, funções executivas e destreza manual persistiam mesmo após 28 dias de abstinência em indivíduos com consumos considerados pesados, o que não se verificou em indivíduos com consumos considerados leves e moderados.^[25] Noutro estudo, de H.G. Pope e colaboradores, que também avaliou a persistência de défices de memória e aprendizagem, foi constatada a reversibilidade das alterações cognitivas em 28 dias de abstinência.^[26]

3. Psicose

Psicose e sintomas psicóticos são conceitos distintos, sendo importante diferenciá-los.

Os sintomas psicóticos incluem as alucinações, as ideias delirantes, as perturbações formais do pensamento, que se associam muitas vezes a alterações do comportamento, que podem englobar a auto e/ou heteroagressividade.^[27] A perturbação psicótica, corresponde a uma síndrome variável, persistente no tempo, caracterizada pela presença de sintomas positivos, como as alucinações e os delírios, por vezes associadas a sintomas negativos, como sejam o embotamento afectivo e a alogia, o que se traduz em dificuldades de interacção social e negligência nas actividades diárias e relação familiar. Surge, tipicamente, em fases especialmente delicadas do desenvolvimento, nomeadamente a adolescência e o início da idade adulta.^[27,28]

Ao contrário do que se constata na perturbação psicótica, indivíduos com sintomas psicóticos induzidos por intoxicação por substância reconhecem que a alteração da percepção é induzida pela substância.^[29] Por sua vez, no caso da patologia do espectro da esquizofrenia, os sintomas psicóticos não são, usualmente, acompanhados por alterações do nível de consciência, como acontece na psicose induzida por substâncias ou condição médica subjacente, onde é comum o *delirium*.^[30]

Perante um primeiro episódio de surto psicótico, pode ser difícil estabelecer um diagnóstico preciso, tendo em consideração as diferentes entidades nosológicas que podem estar na base desta condição e a elevada comorbilidade psiquiátrica destes indivíduos.^[28]

3.1 Perturbações do espectro da Esquizofrenia

As perturbações do espectro da esquizofrenia, classificadas no ICD-10 como “esquizofrenia, perturbações esquizotípicas e perturbações delirantes” (F20-F29) caracterizam-se por perturbação mental e comportamental, que abrange patologias como esquizofrenia paranóide, perturbações delirantes, perturbações psicóticas agudas e transitórias.^[31]

3.1.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia é caracterizada por distorções do pensamento e percepção, podendo coexistir alterações ao nível afectivo. A consciência clara e a capacidade intelectual são geralmente mantidas, embora certos défices cognitivos possam evoluir ao longo do tempo.^[31] Os sintomas presentes nesta perturbação podem ser divididos em positivos, negativos, afectivos e cognitivos. Dentro dos sintomas positivos incluem-se as alucinações e ideias delirantes, perturbações formais do pensamento e alterações do comportamento. Dentro dos sintomas negativos, os mais comuns são a alogia, o isolamento social e a apatia, com consequente dificuldade ou mesmo incapacidade de realizar as actividades da vida diária. A ansiedade, a depressão e as alterações emocionais são classificadas no grupo dos sintomas afectivos e o baixo QI e as alterações da memória no grupo dos sintomas cognitivos.^[32,33,34] Mesmo depois do desaparecimento dos sintomas mais evidentes desta perturbação, alguns sintomas residuais podem permanecer. São eles a falta de interesse e de iniciativa no trabalho e nas actividades do dia-a-dia, a incompetência social e a incapacidade de manifestar interesse em actividades lúdicas, o que justifica a incapacidade permanente e baixa qualidade de vida, incluídos no grupo dos sintomas negativos.^[32]

A esquizofrenia é uma perturbação grave que começa, tipicamente, perto do fim da adolescência ou no início da idade adulta, que quando não tratada adequadamente pode causar incapacidade grave, impondo pesados encargos à comunidade.^[32] O curso das perturbações do espectro da esquizofrenia pode ser contínuo ou episódico com défices progressivos ou estáveis, podendo existir um ou mais episódios com remissão completa ou incompleta.^[31] A esquizofrenia afecta em proporções iguais ambos os sexos, embora, nas mulheres, a sua manifestação inicial tenda a ocorrer mais tardiamente, e também, a ter uma melhor evolução e melhor prognóstico.^[32]

3.2 Perturbação psicótica induzida por substâncias

Em determinadas circunstâncias, a psicose pode estar associada ao consumo de substâncias^[28], podendo a perturbação psicótica induzida por substâncias, em alguns casos, persistir mesmo com a remoção do agente, o que pode tornar difícil distingui-lo de uma perturbação psicótica independente, numa abordagem inicial.^[29]

Na verdade muitos dos indivíduos diagnosticados com perturbação psicótica induzida por substância apresentam, mais tarde, um diagnóstico de perturbação do espectro da esquizofrenia.^[28]

As características que, segundo o DSM-5, definem o diagnóstico de perturbação psicótica induzida por substâncias são os delírios e/ou alucinações proeminentes, que surgem durante ou imediatamente após o consumo da substância e que podem persistir durante semanas mesmo após abstinência, sendo atribuíveis ao seu efeito fisiológico, o que deve ser comprovado por meio de evidência na história clínica, exame físico e achados laboratoriais.^[29]

Importa, assim, fazer a distinção entre esta perturbação e a perturbação psicótica primária. Esta última, que pode incluir diversas perturbações do espectro da esquizofrenia, pode surgir mesmo antes do consumo de qualquer substância ou ocorrer num período de abstinência prolongada e pode persistir por um período de tempo substancialmente mais longo. Deste modo, a relação cronológica do uso da substância com o início e a remissão da psicose na ausência da substância, assim como dados objectivados durante a investigação do doente, são essenciais nesta distinção. O que pode tornar o diagnóstico diferencial mais difícil é o facto da perturbação psicótica induzida por substâncias poder persistir mesmo na ausência do agente lesivo. Também a intoxicação por substância ou a abstinência de substância podem ser facilmente confundidas com a perturbação psicótica induzida por substância.^[29]

O consumo de substâncias pode, ainda, agravar uma perturbação primária já existente^[29] ou precipitar a instalação de uma psicose em indivíduos vulneráveis. De facto, indivíduos com perturbações do espectro da esquizofrenia com história de consumos de canábis parecem ter uma idade de início da doença mais precoce, comparativamente a indivíduos sem consumos.^[35]

4. Psicose e Consumo de Canábis

O consumo de canábis pode associar-se a psicose a três diferentes níveis cronológicos^[36]:

1. Intoxicação por canábis

2. Perturbação psicótica induzida por canábis, com duração que ultrapassa o período de intoxicação
3. Perturbação psicótica persistente, no contexto de consumo de canábis

Sabe-se que os episódios de psicose podem prolongar-se para além do período de intoxicação, propondo-se mesmo que o consumo de canábis possa desencadear o desenvolvimento de perturbações do espectro da esquizofrenia,^[9] embora não seja, ainda, consensual. Aparentemente, este risco parece ser selectivo para a canábis, já que não se verifica com o álcool ou outras drogas ilícitas.^[37] A perturbação psicótica induzida por canábis pode surgir logo após o consumo de uma dose elevada, normalmente envolvendo delírios persecutórios, ansiedade acentuada, labilidade emocional e despersonalização. A sintomatologia costuma ter remissão no período de um dia podendo, ainda assim, em certos casos, persistir por dias,^[29] justificando intervenção clínica.^[38] Estes episódios não têm, usualmente, recorrência caso não voltem a haver consumos.^[29]

4.1 Intoxicação por Canábis

Caracteriza-se por uma condição que segue a administração de canábis, resultando em perturbações no nível de consciência, cognição, percepção, afecto, comportamento ou outras funções e respostas psico-fisiológicas. As alterações detectadas estão directamente relacionadas com os efeitos farmacológicos agudos da substância, associando-se, geralmente, a doses elevadas de consumos, tendo resolução num curto espaço de tempo, com recuperação completa.^[36,31]

4.2 Perturbação psicótica induzida por Canábis

Consiste num conjunto de sintomas psicóticos que ocorrem durante ou após o consumo de canábis, mas que não são explicados apenas com base na intoxicação aguda e não fazem parte de um estado de abstinência. A perturbação é caracterizada por alucinações, distorções perceptivas, delírios, distúrbios psicomotores e alterações afectivas.^[31]

4.3 Perturbação psicótica persistente, no contexto de consumo de Canábis

Na perturbação psicótica persistente as alterações ao nível da cognição, dos afectos, da personalidade ou do comportamento são induzidas pela canábis e persistem além do período durante o qual existe um efeito directo relacionado à substância psicoactiva. Contudo, o início da perturbação deve estar directamente relacionado ao uso da substância psicoactiva.^[31]

Objectivo

O consumo de drogas constitui um problema de saúde pública mundial, representando um peso colossal para a economia e crescimento mundiais. A canábis, em particular, demonstra ter um grande impacto a este nível, na medida em que existe evidência de constituir um factor crucial na etiopatogenia da doença psicótica, a qual se associa a uma diversidade de comorbilidades com grande importância na saúde individual e nas relações familiares e sociais do indivíduo. Contudo, esta relação ainda não está bem esclarecida, existindo alguma controvérsia quanto a este tema na comunidade científica. Este trabalho teve como objectivo a revisão e análise da informação científica mais actual acerca deste tema, a fim de se entender qual o papel do consumo de canábis no desenvolvimento de perturbação psicótica, na medida em que, sendo um factor prevenível, seja possível criar estratégias a nível da prevenção primária, através da educação para a saúde.

Metodologia

A metodologia para a realização do presente trabalho de revisão bibliográfica assentou na pesquisa de artigos sobre o tema em bases de dados electrónicas de referência, nomeadamente MEDLINE/PubMed, BAES, B-on, SciELO e BioMed, assim como em revistas e livros da especialidade (Elsevier, Lancet, Biology Psychiatry).

Esta pesquisa baseou-se na utilização de palavras-chave, em diferentes combinações: “Cannabis”, “Cannabinoids”, “Psychosis”, “Psychosis in Cannabis users”, “Psychotic disorders”, “Health effects of Cannabis”.

A selecção dos artigos foi feita com base em diferentes critérios: ano de publicação compreendido entre 2007 e 2017 (tendo sido, contudo, incluídos artigos que, mesmo não cumprindo este critério, demonstraram pertinência para a análise da temática), idioma português ou inglês, artigos científicos originais e artigos de revisão.

Os artigos foram posteriormente triados com base no seu resumo/abstract pela sua relevância na análise do tema. Foram ainda analisados artigos mencionados na bibliografia daqueles inicialmente seleccionados que, cumprindo os critérios de selecção, se mostraram pertinentes.

Discussão

1. Associação entre Psicose e Canábis

Embora seja claro que os canabinóides produzem sintomas psicóticos-*like* semelhantes aos detectados na esquizofrenia em indivíduos saudáveis e que parecem exacerbar sintomas em pacientes com esquizofrenia, a questão sobre se existe uma relação de causalidade directa entre a exposição aos canabinóides e os sintomas psicóticos persistentes ou a perturbação psicótica tem sido intensamente estudada, com diversas hipóteses formuladas.^[39]

O consumo regular de canábis tem-se mostrado ser mais comum em indivíduos com esquizofrenia,^[40] podendo o consumo regular desta substância, com altos níveis de THC e baixos níveis de *canabidiol* aumentar o risco de esquizofrenia e antecipar o início do desenvolvimento da doença.^[41,42]

O primeiro estudo que evidenciou uma correlação entre o uso de canábis e o risco de desenvolvimento de perturbação psicótica a longo prazo remonta a 1987, tendo concluído que consumos pesados de canábis até aos 18 anos estariam associados a um risco de esquizofrenia mais tarde na vida duas vezes superior. Para além disso, este risco mostrou ser dose-dependente, na medida em que indivíduos com, pelo menos, 50 consumos apresentaram um risco seis vezes superior.^[43] Diversos estudos realizados desde então em todo o mundo, nomeadamente na Holanda^[44], Alemanha^[45] e Nova Zelândia^[37,46] suportam os achados do estudo pioneiro realizado na Suécia^[43]: existência de uma relação entre o consumo de canábis e a psicose ou sintomas psicóticos, que mostrou ter mais peso em consumidores regulares em comparação com não consumidores, como mostrou uma revisão sistemática da literatura.^[18]

Evidências experimentais demonstram claramente uma forte relação temporal entre a exposição a canabinóides e sintomas psicóticos. O início do uso de canábis pode preceder, suceder ou ser contemporâneo ao início da esquizofrenia.^[39] Assim, vários modelos foram propostos para explicar a interacção

entre exposição à canábis e a psicose. O *modelo de associação* defende que indivíduos com história relatada de doença psicótica sejam mais propensos ao consumo de canábis; o *modelo causal* defende que o uso de canábis aumenta a propensão à psicose; o *modelo indicator-variable* defende a interacção entre diversos factores para o desenvolvimento de psicose, nomeadamente factores genéticos e ambientais/sociais, onde se inclui o consumo de canábis.^[47,48]

1.1 A Psicose como causa do consumo de Canábis

Vários estudos longitudinais apoiam a associação entre o consumo de canábis e a psicose segundo uma casualidade reversa, ou seja, indivíduos com patologia psicótica, nomeadamente esquizofrenia, parecem ter maiores taxas de consumo de canábis, como forma de aliviar os seus sintomas.^[49] Ainda assim, a maior parte desses estudos longitudinais, mostrou que o consumo de canábis antecedeu o aparecimento de psicose. Contudo, estes estudos excluíram indivíduos com psicose de base ou fizeram um ajuste para os sintomas psicóticos na análise, pelo que não é possível tirar conclusões concretas relativamente a esta relação.^[18] Adicionalmente, estudos relatam, ainda, o agravamento de quadros de esquizofrenia após consumos de canábis, mesmo em indivíduos com controlo dos sintomas psicóticos antes do início dos mesmos, sugerindo que o consumo de canábis não é secundário a uma psicose pré-existente.^[37] Não obstante, parece ser consensual de que o consumo continuado de canábis por indivíduos com doença psicótica bem estabelecida pode desencadear recaídas da doença psicótica, estando associado a uma exacerbação da sintomatologia, condicionando pior prognóstico.^[5,12,39]

1.2 A Psicose como consequência do consumo de Canábis

Vários estudos mostraram que, pelo contrário, a exposição à canábis precedeu o início dos sintomas psicóticos^[19,43,50], tendo sido evidenciada, efectivamente, uma relação entre o uso regular de canábis com alto teor de THC e baixo teor em *canabidiol* e um risco aumentado de 3 a 5 vezes de desenvolver esquizofrenia.^[19]

A evidência actual aponta para uma modesta contribuição da exposição à canábis na evolução natural da doença psicótica, existindo uma associação consistente em diversos estudos prospectivos em que foram avaliados indivíduos com consumos

de canábis na adolescência e o risco de desenvolvimento de sintomas psicóticos ou doença psicótica a longo prazo.^[51]

Uma das teorias mais recorrente nos dias de hoje é a de que a disfunção dopaminérgica estará na base desta associação entre a canábis e a psicose, na medida em que a droga aumentaria a capacidade de síntese e libertação de dopamina. Esta teoria é suportada por estudos que mostraram que: (1) doentes psicóticos apresentaram um aumento da capacidade de síntese e libertação de dopamina^[17,52-55]; (2) substâncias que aumentam a libertação de dopamina são capazes de induzir ou agravar sintomas psicóticos^[17,56] e; (3) este aumento da capacidade de síntese de dopamina foi reportado em indivíduos que, posteriormente, desenvolveram uma perturbação psicótica franca.^[57-60] De facto, doentes com psicose induzida por canábis têm metabolitos periféricos de dopamina aumentados^[61], tendo, ainda, sido reportado um caso de um indivíduo esquizofrénico, que apresentou uma exacerbação quer nos níveis de dopamina libertada, quer na sintomatologia psicótica, após consumo de canábis.^[62] A grande maioria dos estudos constatou, ainda, que a administração aguda de THC aumenta as taxas de emissão dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos através do agonismo de receptores endocanabinóides CB1.^[63] Os agonistas de CB1 inibem o re-uptake de dopamina do núcleo estriado, aumentam a expressão da tirosina hidroxilase selectivamente e aumentam a capacidade de síntese e libertação de dopamina.^[64,65] Esta sensibilização dopaminérgica ao THC comprova a teoria de que os efeitos dopaminérgicos são tanto maiores quanto maior a regularidade dos consumos.^[17] Estudos revelaram que consumidores de canábis actualmente abstinentes não revelaram libertação de dopamina estriada anormal, o que pode ser explicado pela normalização da função dopaminérgica com a abstinência^[66-68], evidenciando, assim, a reversibilidade da sintomatologia.

O estudo de Bloomfield *et al* pretendeu averiguar se consumidores regulares de canábis que experienciaram sintomas psicóticos-like, apresentariam um aumento da capacidade de síntese de dopamina comparativamente a um grupo de controlo de não consumidores. Contudo, os resultados foram contraditórios: o consumo de canábis regular de longo prazo demonstrou uma correlação com uma diminuição na capacidade de síntese de dopamina no núcleo estriado, a qual se mostrou ser dose-dependente, na medida em que foi mais significativa nos indivíduos que cumpriam critérios para abuso ou dependência de canábis. Estes resultados vêm colocar em

dúvida a hipótese de que o consumo de canábis induziria perturbações psicóticas através da hiperdopaminergia estriada.^[17]

Contudo, a doença psicótica caracteriza-se por um início insidioso, evoluindo por meio de diferentes fases, que incluem sintomas cognitivos e negativos, por vezes pouco óbvios numa fase inicial, surgindo os sintomas psicóticos numa fase mais tardia da evolução da perturbação. Como resultado disso, apesar de se mostrar evidente a emergência dos sintomas psicóticos positivos, tornando o diagnóstico mais fácil nesta fase da doença, o mesmo não acontece para os sintomas prodrómicos menos óbvios, pelo que a detecção da doença psicótica numa fase inicial se revela uma tarefa bastante desafiadora. Para além disso, os processos fisiopatológicos subjacentes à doença psicótica precedem as manifestações clínicas em anos ou até em décadas, podendo esses processos ter início *in utero*. Portanto, mesmo que existam evidências que sugiram uma associação temporal entre o uso de canábis e o início dos sintomas psicóticos, a relação temporal entre o uso de canábis e os sintomas menos óbvios não foi estudada.^[39]

1.3 A exposição à Canábis como componente no desenvolvimento de Psicose

Ainda que milhões de pessoas utilizem canábis, somente uma minoria vivencia sintomas psicóticos e ainda um menor número de indivíduos desenvolve uma perturbação psicótica persistente. Fica, assim, claro que outros factores interagem com a exposição à canábis na propensão para a psicose.^[39]

Surge assim a hipótese actualmente mais consensual, que defende que a exposição à canábis é um factor, não necessário ou suficiente, que interage com uma série de outros factores genéticos e ambientais/sociais/familiares para o desenvolvimento de psicose.^[32] Estes factores, nomeadamente a vulnerabilidade genética, com história de doença psicótica na família, o quociente de inteligência (QI), história de trauma na infância ou a presença de doença psiquiátrica prévia, podem, para além de estar na base da doença psicótica, predispor por si só ao consumo de drogas, em particular a canábis (*modelo indicator-variable*).^[47,48] Esta possibilidade tem sido proposta em diversos estudos que comparam a taxa de esquizofrenia em indivíduos com consumos de diferentes tipos de drogas. Hambrecht

e Hafner, num estudo com doentes com primeiro episódio psicótico, registaram que 14,2% da amostra tinha um histórico de abuso de drogas, sendo a canábis a droga mais comum entre o grupo avaliado (88%).^[69,70]

Entre os factores que se acreditam interagir entre si no estabelecimento desta perturbação destacam-se: a idade de início dos consumos, o período e a carga da exposição e factores de vulnerabilidade preexistentes, nomeadamente genéticos.^[9] Na verdade, sabe-se que indivíduos portadores de genes relacionados com a esquizofrenia têm maior probabilidade de desenvolver a doença no contexto de consumo de canábis, relativamente aos que não possuem esses genes.^[11] A interacção entre genes e factores ambientais está na base deste fenómeno de psicose induzida por canábis. Por exemplo, um polimorfismo num único nucleótido (SNP) do gene da catecol-o-metiltransferase (COMT) no codão 158, origina uma metionina no lugar de uma valina (polimorfismo Val158Met), alterando a função do COMT, uma enzima envolvida no metabolismo da dopamina sináptica.^[9] Este polimorfismo funcional resulta numa menor taxa de metabolização da dopamina, o que resulta numa maior concentração de dopamina sináptica, com consequente aumento da estimulação dopaminérgica do neurónio pós-sináptico.^[71] Num estudo que analisou cerca de 800 indivíduos, constatou-se que aqueles que seriam homozigóticos para esta alteração teriam um risco aumentado de desenvolver uma perturbação no espectro da esquizofrenia e sintomas psicóticos, caso os consumos tivessem tido início na adolescência. Esta associação não é exclusiva do gene COMT, existindo diversos genes que se julgam estar envolvidos nestes processos, pelo que poderão ser múltiplas as vias envolvidas na indução de psicose pela canábis.^[72]

Outros genes estão a ser estudados no sentido de averiguar o seu papel nesta etiopatogenia, como é o caso do AKT1, gene envolvido em vias de transdução de sinal que codifica uma cinase serina/treonina, a qual tem como função sinalizar o receptor D2 da dopamina.^[73] Assim, uma alteração na sua função tem como consequência uma maior estimulação do receptor D2 da dopamina, com maior libertação da mesma.^[74]

Vários estudos epidemiológicos^[50,75,76,77] comprovaram que o início precoce dos consumos, nomeadamente durante o período da adolescência, se associa a um maior prejuízo em termos clínicos, particularmente de risco de desenvolvimento de perturbação psicótica, risco este que diminui quando a exposição se dá no final da

adolescência, existindo evidência de que o início dos consumos em idade adulta não se associa ao mesmo nível de risco.^[9,12] Contudo, dados do Relatório Europeu sobre Drogas de 2016 mostraram uma menor prevalência dos consumos durante a idade adulta comparativamente com a adolescência, com uma média de idade de início dos consumos de 16 anos,^[2] o que também poderá explicar que a associação seja mais forte para consumos precoces, pelo que se torna difícil estabelecer o papel da canábis na etiopatogenia da psicose.^[12] Na verdade, a adolescência é uma fase de desenvolvimento a vários níveis, particularmente a nível cerebral, e portanto de enorme vulnerabilidade. O que pode por um lado favorecer a experimentação, pode também interferir neste normal desenvolvimento, resultando em consequências deletérias a curto e a longo prazo.^[15] De facto, o consumo crónico na adolescência origina um conjunto de sintomas que constituem a *síndrome amotivacional*, a qual inclui embotamento afectivo, isolamento social, letargia, inactividade e défices cognitivos, nomeadamente ao nível da memória e concentração.^[74] Para além disso, a ansiedade é uma manifestação frequente após a exposição ao THC, sendo também comum nas perturbações do espectro da esquizofrenia.^[5,74] Apesar destes factos, estudos^[19,37,45] sugerem que a associação entre o consumo de canábis numa fase precoce e o desenvolvimento de psicose se deva, na verdade, à exposição cumulativa, pois quanto mais cedo se iniciarem os consumos, maior será, à partida, a carga desses mesmos consumos.^[78] No entanto, esta análise pode ter algumas limitações decorrentes de factores sociais que não terão sido equacionados e que podem condicionar o início dos consumos, representando assim uma população vulnerável não representativa da população geral^[24]

1.4 A Psicose como coincidência do consumo

Alguns investigadores continuam cépticos relativamente à existência de uma relação causal entre o consumo de canábis e a psicose mostrando como argumento a ausência de uma incidência aumentada de esquizofrenia que acompanhe a tendência crescente de consumo de canábis em jovens adultos.^[79] Na verdade, a evidência parece dividir a comunidade científica: um estudo Australiano de 2003 não mostrou um aumento marcado da incidência de psicose após o marcado aumento que se verificou nos anos 80 e 90 relativamente ao consumo de canábis^[80]; por outro lado, um estudo similar realizado no Reino Unido, argumentou que seria demasiado cedo

para essa análise.^[81] Dois outros estudos, um Britânico^[82] e um Suíço^[83] reportaram, no entanto, um aumento na incidência das doenças psicóticas. Estes investigadores argumentam que estes estudos que apoiam a associação entre exposição à canábis e o desenvolvimento de doença psicótica não excluem completamente a presença de factores de confundimento, nomeadamente interacção genética, factores sociais ou mesmo o diagnóstico tardio da doença psicótica.^[51]

Conclusão

Até há muito pouco tempo a atenção dada aos danos causados pelo consumo de canábis era muito escassa, relativamente a outras drogas, muito pelo facto dos seus efeitos nocivos não serem tão evidentes e tão graves como o de outras substâncias. Hoje em dia a situação já é encarada com maior interesse, principalmente no âmbito da Saúde Mental, muito por se saber que os maiores prejuízos relacionados com o consumo desta substância são as perturbações mentais.^[11]

Actualmente é evidente que a canábis é tanto mais prejudicial quanto mais precoce é a experimentação, quanto mais crónico for o seu consumo e caso tenha havido exposição intra-uterina à substância.^[11,17] O início precoce do consumo de canábis confere um risco mais elevado para desenvolvimento de esquizofrenia em comparação com o início do consumo em idades mais tardias, quer pelo facto dos consumos terem maior probabilidade de se tornarem mais prolongados, quer pela interferência no neurodesenvolvimento do indivíduo.^[37]

Não se pode afirmar que a canábis seja condição necessária ou suficiente para o desenvolvimento de doença psicótica, contudo está comprovado que é um importante agente que interage com outros factores de risco que incluem o genótipo, condições ambientais, sociais e de neurodesenvolvimento.^[11]

As maiores limitações no estudo desta relação são a causalidade reversa, ou seja, indivíduos com perturbações psicóticas preexistentes com consumos posteriores, e as intoxicações por canábis com consequentes sintomas psicóticos transitórios. Contudo, apesar de todas as limitações observadas nos diversos estudos realizados até ao momento, é, agora, consensual que existe evidência suficiente para informar a opinião pública e, em especial os adolescentes, de que a canábis está associada a um maior risco de psicose a longo prazo. Desta forma torna-se imperativo que se actue na prevenção do consumo desta substância.^[81] Esta prevenção deve incluir a avaliação de factores de risco individuais e de grupo, tendo sido proposto um modelo que contempla intervenções a vários níveis: universal, selectiva e indicada. A prevenção universal é dirigida à população geral, encontrando-se toda a população no mesmo nível de risco em relação ao abuso de substâncias e de benefício em relação à prevenção. A prevenção selectiva é dirigida a subgrupos da população geral que partilhem características específicas, como factores de risco identificados para o consumo de substâncias, sendo os indivíduos avaliados em grupo e não

individualmente. A prevenção indicada dirige-se a indivíduos com comportamentos de risco para o consumo de substâncias psicoactivas, sendo avaliado o nível de risco individual. Qualquer um dos tipos de prevenção inclui programas de informação e desenvolvimento de competências, ajustados a cada nível de prevenção.^[2] Para além disso, a prevenção passa, também, pela intervenção a nível político, económico e sociocultural, onde se inserem medidas legislativas nacionais e internacionais relativas ao consumo e venda de substâncias psicoativas, a exposição a mensagens publicitárias clarificadoras e o desenvolvimento de projectos comunitários, que incluam técnicas comportamentais e cognitivas.^[2]

Agradecimentos

Gostaria de fazer um especial agradecimento ao Professor Samuel Pombo, pela liberdade que me deu relativamente à escolha do tema do trabalho, pela sua orientação sempre que me senti mais perdida e pela sua disponibilidade, o que se mostrou essencial durante todo este percurso.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e permanente.

Ao Daniel, pela sua revisão crítica, mas carinhosa, e por tudo o que me tem dado.

À Ana e à Lúcia, as amigas de sempre, que nunca me deixam sozinha.

À Mafalda, a companheira desta longa caminhada, o meu braço direito e o meu grande exemplo.

Referências

1. UNODC, World Drug Report 2016, United Nation Office on Drugs and Crime. United Nation Publication, 2016.
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction. European Drug Report 2016. Trends and Developments. Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2016.
3. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology 2016. 8th edition, Elsevier Churchill Livingstone; 18:238-243
4. Silva AS, Deus AA. (2005) Comportamentos de consumo de haxixe e saúde mental em adolescentes: Estudo comparativo. *Análise Psicológica* 2 (XXIII): 151-172.
5. Schrot RJ, Hubbard JR (2016) Cannabinoids: Medical Implications. *Annals of Medicine* 1-14.
6. Evren C, Bozkurt M. (2013) Synthetic Cannabinoids: Crisis of the decade. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 26:1-11.
7. Clarke R, Merlin M. (2013) Cannabis: Evolution and Ethnobotany. University of Califórnia Press 182.
8. Elsohly MA, Slade D. (2005) Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences* 78(5):539-48.
9. Rabin RA, George TP (2017) Understanding the Link Between Cannabinoids and Psychosis. *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics* 101(2):197-199.
10. Associação Brasileira de Psiquiatria (2005) Diretrizes em foco: Abuso e Dependência da Maconha. *Revista da Associação Médica Brasileira* 51(5):241-55.
11. Jungerman FS, Laranjeira R, Bressan RA. Maconha: qual a amplitude de seus prejuízos? (2005) *Revista Brasileira de Psiquiatria* 27(1):5-6.
12. Casadio, P., et al. (2011) Cannabis use in young people: The risk for schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35(8): 1779-1787.
13. Engell RE, Freedman GD, Whiteford HA, Vos T. (2013) The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: results from the GBD 2010 study. *PLoS One* 8(10): e76635.
14. Lemos T, Zaleski M. As principais drogas: como elas agem e quais os seus efeitos 2004. In: Pinsky I e Bessa E, *Adolescência e Drogas*. São Paulo: Editora Contexto; 16-29.
15. Rigoni MS, Oliveira MS, Andretta I. (2006) Consequências neuropsicológicas do uso de maconha em adolescentes e adultos jovens. *Ciências e Cognição* Vol 08:118-126.
16. Costa NF, Pombo S. Dependências 2014. In: Figueira ML, Sampaio D, Afonso P. *Manual de Psiquiatria Clínica*. 1ª edição. Lisboa: Lidel-edições técnicas; 21:385-386
17. Bloomfield MAP, Morgan CJA, Egerton A, Kapur S, Curran HV, Howes OD (2014) Dopaminergic Function in Cannabis Users and Its Relationship to Cannabis-Induced Psychotic Symptoms. *BIOLOGY PSYCHIATRY* 75:470-478.

18. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M et al. (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370:319-328.
19. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, e tal. (2009) High-potency cannabis and the risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry* 195:488-491.
20. World Health Organization. The Health and Social Effects of Nonmedical Cannabis Use. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2016.
21. Hall WD, Pacula RL (2003) Cannabis use and dependence: public health and public policy. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
22. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA (2007) Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 167:221-28.
23. Ashtari M, Cervellione K, Cottone J, Ardekani BA, Sew S, Kumra S. (2009) Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research* 43:189-204.
24. Radhakrishnan, R, S. Wilkinson, and D.C. D'Souza (2014) Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Frontiers in Psychiatry* 1664-0640.
25. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL (2002) Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 59:1337-1343.
26. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D (2001) Neuropsychological Performance in Long-term Cannabis Users. *Archives of General Psychiatry* 58(10):909-915
27. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M (2009) Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 259(7):413- 31.
28. Levy P, Coentre R. Primeiro Episódio Psicótico 2014. In: Figueira ML, Sampaio D, Afonso P. *Manual de Psiquiatria Clínica*. 1ª edição. Lisboa: Lidel-edições técnicas; 9:147-155.
29. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
30. Johns A (2001) Psychiatric effects of cannabis. *British Journal of Psychiatry* 178:116- 22.
31. World Health Organization, International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, 5th edition, 2016.
32. World Health Organization, The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope, 2001.
33. Afonso P Esquizofrenia 2014. In: Figueira ML, Sampaio D, Afonso P. *Manual de Psiquiatria Clínica*. 1ª edição. Lisboa: Lidel-edições técnicas; 10:161-187.
34. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashn TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd edition, 2010. American Psychiatric Association.
35. Helle S, Ringen PA, Melle I, Larsen TK, Gjestad R, Johnsen E, Lagerberg TV, Andreassen OA, Krokken RA Joa I, Ten Velden Hegelstad W, Løberg EM (2016) Cannabis use is associated with 3years earlier onset of schizophrenia spectrum disorder in a naturalistic, multi-site sample (N=1119). *Schizophrenia Research* 170(1):217-221.

36. Wilkinson, Samuel T., Rajiv Radhakrishnan, and Deepak Cyril D'Souza (2014) Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. *Current addiction reports* 1.2:115–128.
37. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* VOL 325:1212-1213.
38. Kleinloog D, Liem-Moolenaar M, Jacobs G, Klaassen E, de Kam M, Hijman R, van Gerven, J. (2012) Does olanzapine inhibit the psychomimetic effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol? *Journal of Psychopharmacology* 26(10):1307–16.
39. Sewell RA, Skosnik PD, Garcia-Sosa I, Ranganathan M, D'Souza DC (2010) Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 32 Suppl 1:S15-30.
40. Myles H, Myles N, Large M (2016) Cannabis use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 50(3):208-219.
41. Di Forti M, Sallis H, Allegrì F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, et al. (2014) Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophrenia Bulletin*. 40(6):1509–17.
42. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, Trotta A, Bonomo M, et al. (2015) Proportion of patients in south London with first- episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*. 2(3):233–8.
43. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U (1987) Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* ii:1483-5.
44. Van Os J, Bak M, Hanssen N, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H (2002) Cannabis use and Psychosis: a longitudinal population based study. *American Journal Epidemiology* 156 (4):319-27.
45. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HW, et al. (2004) Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal*. 330(7481):11.
46. Stefanis NC, Dragovic M, Power BD, Jablensky A, Castle D, Morgan VA (2014) The effect of drug use on the age at onset of psychotic disorders in an Australian cohort. *Schizophrenia Research*. 156: 211–6.
47. Schiffman J, Nakamura B, Earleywine M, LaBrie J. (2005) Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiatry Research* 134(1):37-42.
48. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM (2008) Geneenvironment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 34(6):1111-21.
49. Macleod J. (2007) Cannabis use and symptom experience amongst people with mental illness: a commentary on Degenhardt et al. *Psychological Medicine* 37(7):913-6.
50. Fergusson D, Horwood L, Swain-Campbell N (2003) Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine* Med. 33:15–21.
51. Haney M, Evins AE (2016) Does cannabis cause, exacerbate or ameliorate psychiatric disorders? An oversimplified debate discussed. *Neuropsychopharmacology*. 41(2):393–401.

52. Howes OD, Egerton A, Allan V, McGuire P, Stokes P, Kapur S (2009) Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: Insights from PET and SPECT imaging. *Current Pharmaceutical Design* 15:2550–2559.
53. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R (1999) Increased dopamine transmission in schizophrenia: Relationship to illness phases. *Biology Psychiatry* 46:56–72.
54. Lyon GJ, Abi-Dargham A, Moore H, Lieberman JA, Javitch JA, Sulzer D (2011) Presynaptic regulation of dopamine transmission in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 37:108–117.
55. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. (2012) The Nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment: Meta-analysis of imaging studies. *Archives of General Psychiatry* 69:776–786.
56. Howes OD, Fusar-Poli P, Bloomfield M, Selvaraj S, McGuire P (2012) From the prodrome to chronic schizophrenia: The neurobiology underlying psychotic symptoms and cognitive impairments. *Current Pharmaceutical Design* 18:459–465.
57. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, et al. (2009) Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 66:13–20.
58. Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR, et al. (2011) Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: A prospective [¹⁸F]-DOPA PET imaging study. *American Journal of Psychiatry* 168: 1311–1317.
59. Howes O, Bose S, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Stahl D, et al. (2011) Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: A PET study. *Molecular Psychiatry* 16:885–886.
60. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT, Bloomfield MA, Bhattacharyya S, Allen P, et al. (2013) Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: Findings in a second cohort. *Biology Psychiatry*.
61. Bowers MB, Kantrowitz JT (2007) Elevated plasma dopamine metabolites in cannabis psychosis. *American Journal of Psychiatry* 164:1615–1616.
62. Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, Mattar A, Awad AG (2001) Cannabis induced dopamine release: An in-vivo SPECT study. *Psychiatry Research* 107: 173–177.
63. French ED (1997) Delta9-tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neuroscience Letters* 226:159–162.
64. Bosier B, Muccioli GG, Mertens B, Sarre S, Michotte Y, Lambert DM, et al. (2012) Differential modulations of striatal tyrosine hydroxylase and dopamine metabolism by cannabinoid agonists as evidence for functional selectivity in vivo. *Neuropharmacology* 62:2328–2336.
65. Navarro M, Fernández-Ruiz JJ, de Miguel R, Hernández ML, Cebeira M, Ramos JA (1993) An acute dose of delta 9-tetrahydrocannabinol affects behavioral and neurochemical indices of mesolimbic dopaminergic activity. *Behavior Brain Research* 57:37–46.
66. Urban NB, Slifstein M, Thompson JL, Xu X, Girgis RR, Raheja S, et al. (2012) Dopamine release in chronic cannabis users: A [(11)C]raclopride positron emission tomography study. *Biology Psychiatry* 71:677–683.

67. Sevy S, Smith GS, Ma Y, Dhawan V, Chaly T, Kingsley PB, et al. (2008) Cerebral glucose metabolism and D2/D3 receptor availability in young adults with cannabis dependence measured with positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl)* 197:549–556.
68. Stokes PR, Egerton A, Watson B, Reid A, Lappin J, Howes OD, et al. (2012) History of cannabis use is not associated with alterations in striatal dopamine D2/D3 receptor availability. *Journal of Psychopharmacology* 26: 144–149.
69. Hambrecht M, Hafner H. (1996) Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biology Psychiatry*. 1996;40(11):1155-63.
70. Hambrecht M, Hafner H. (2000) Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 34(3):468-75.
71. Júlio-Costa A, Antunes AM, Lopes-Silva JB, Moreira BC, Vianna GS, Wood G, Carvalho, Haase VG (2013) Count on dopamine: influences of COMT polymorphisms on numerical cognition. *Frontiers in psychology* 4:531.
72. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW (2005) Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological psychiatry* 57:1117-1127.
73. Arguello PA, Gogos JA (2008) A signaling pathway AKTing up in schizophrenia. *Journal of Clinical Investigation* 118: 2018–2021.
74. Renard J, Rosen LG, Loureiro M, De Oliveira C, Schmid S, Rushlow WJ, Laviolette SR (2016) Adolescent Cannabinoid Exposure Induces a Persistent Sub- Cortical Hyper-Dopaminergic State and Associated Molecular Adaptations in the Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex* 1-14.
75. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM (2004) Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *The British Journal of Psychiatry* 184:110–117.
76. Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, Van Os J (2004) Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 99:1333–1341.
77. McGrath J, Welham J, Scott, J, Varghese, D, Degenhardt, L, Hayatbakhsh MR, Alati R, Williams GM, Bor W, Najman JM (2010) Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Archives of General Psychiatry* 67 (5):440–447.
78. Schneider M. (2008) Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addiction Biology* 13(2):253–63.
79. Gage SH, Zammit S, Hickman M (2013) Stronger evidence is needed before accepting that cannabis plays an important role in the aetiology of schizophrenia in the population. *F1000 Medicine Reports*. 5:2.
80. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M (2003) Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Dependence* 71(1):37-48.
81. Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB (2007) Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction* 102(4):597–606.

82. Boydell J, van Os J, Caspi A, Kennedy N, Giouroukou E, Fearon P, et al. (2006) Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychological Medicine* 36(10):1441–6.
83. Ajdacic-Gross V, Lauber C, Warnke I, Haker H, Murray RM, Rössler W (2007) Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophrenia Research* 95(1–3):9–18.
84. Nordentoft M, Hjorthøj C (2007) Cannabis use and risk of psychosis in later life. *Lancet* Vol 370:293-294.

Anexos

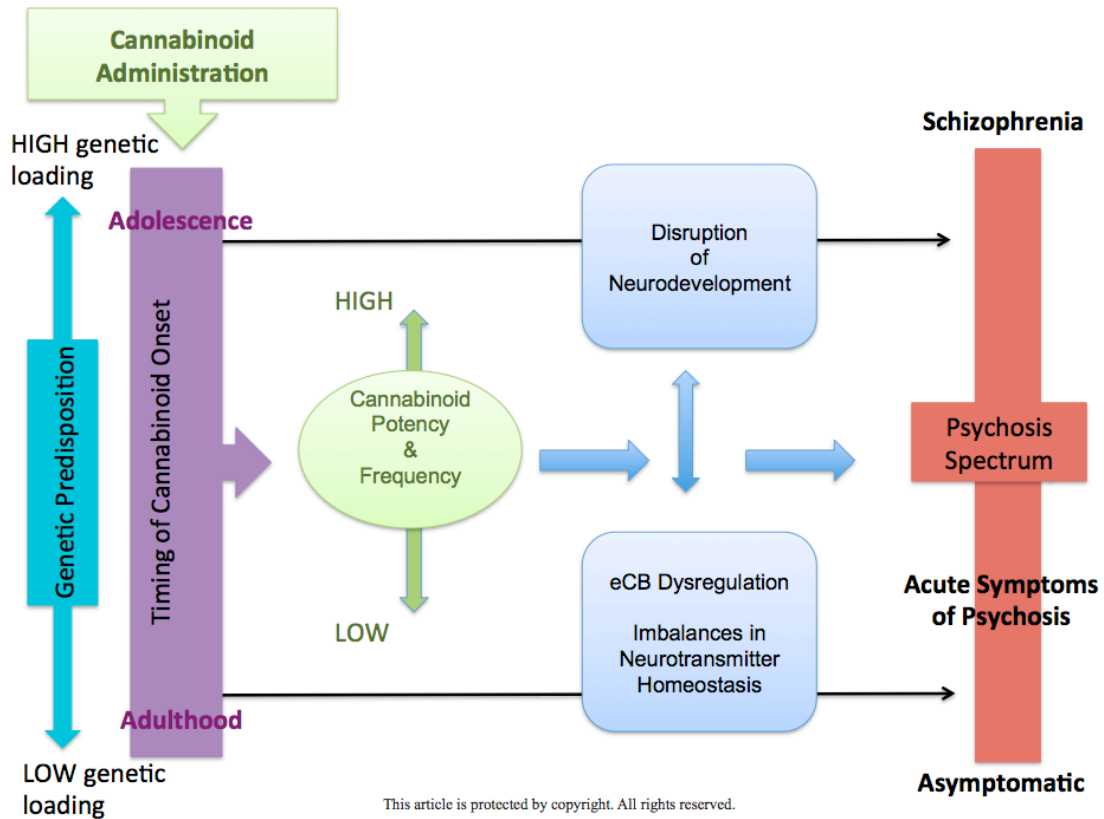


Figura 2. Interação dos diversos factores de risco para a Psicose, in Rabin RA, George TP (2017) *Understanding the Link Between Cannabinoids and Psychosis. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics* 101(2):197-199

Os processos de neurodesenvolvimento ocorrem para além dos 18 anos, sendo observado um pico nos processos de maturação das ligações neuronais durante a adolescência. Desta forma, o consumo de canabinóides durante este processo pode interferir de forma negativa no normal desenvolvimento neuronal, constituindo um importante factor de risco para a precipitação de uma perturbação psicótica. Contudo, não é um factor isolado, interagindo, assim, com factores genéticos e com a regularidade e cronicidade dos consumos.